

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

Jc971 U.S. PTO  
09/991100  
11/21/01

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 5月24日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第143513号

出 願 人

Applicant(s):

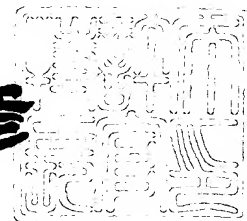
三共株式会社

2000年 4月 7日

特 許 庁 長 官

Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3023849



【書類名】 特許願  
 【整理番号】 99084SJ  
 【あて先】 特許庁長官 殿  
 【国際特許分類】 C07D417/12  
 【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内  
 【氏名】 藤田 岳

【発明者】  
 【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内  
 【氏名】 藤原 俊彦

【発明者】  
 【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内  
 【氏名】 泉 高司

【特許出願人】  
 【識別番号】 000001856  
 【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】  
 【識別番号】 100081400  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】  
 【識別番号】 100092716  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【選任した代理人】  
 【識別番号】 100096666  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 室伏 良信



【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【包括委任状番号】 9704935

【包括委任状番号】 9704936

【プルーフの要否】 要



1

2

3

4

【書類名】 明細書

【発明の名称】 縮合複素環化合物の塩酸塩

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 5 - [4 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの塩酸塩。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

【請求項 3】 請求項 1 に記載の化合物を有効成分として含有する、高血糖症予防薬及び／又は治療薬。

【請求項 4】 請求項 1 に記載の化合物を有効成分として含有する、糖尿病合併症の予防薬及び／又は治療薬。

【請求項 5】 請求項 1 に記載の化合物を有効成分として含有する、インスリン抵抗性に起因する疾病の予防薬及び／又は治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は高血糖症、耐糖能不全 (impaired glucose tolerance : IGT) 状態、糖尿病合併症 (例えば網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患等)、高脂血症、及び妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus : GDM)、多嚢胞卵巣症候群等のようなインスリン抵抗性に起因する疾病等を改善し、優れた経口吸収性を有する縮合複素環化合物の塩酸塩に関する。

【0002】

更に本発明は、縮合複素環化合物の塩酸塩を有効成分として含有する、高血糖症、耐糖能不全、糖尿病合併症、高脂血症等の予防薬及び／又は治療薬、及び上記疾病以外の、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群等のようなインスリン抵抗性に起因する疾病の予防薬及び／又は治療薬に関する。

【0003】

【従来の技術】





従来、糖尿病、高血糖症治療薬として、インシュリン及びトリブタミド、グリピジド等のスルホニル尿素化合物が使用されているが、最近、インシュリン非依存性糖尿病治療薬として、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロジグリタゾン等のチアゾリジンジオン誘導体が知られている。

【0004】

特に、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンが特開平9-295970号、EP第0745600号、及びUS第5,886,014号で報告されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、高血糖症、耐糖能不全状態、糖尿病合併症、高脂血症、及び妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群等のようなインスリン抵抗性に起因する疾病等を改善する化合物の合成とその薬理活性について鋭意研究を行なった結果、公知の縮合複素環化合物を塩酸塩とすることにより優れた薬理活性が発揮されることを見出した。

【0006】

即ち、公知の縮合複素環化合物を塩酸塩とすることにより得られた新規な縮合複素環化合物の塩酸塩が、そのフリー体に比べて優れた経口吸収性を発揮し、この優れた経口吸収性により、より少量でも十分な血中濃度を確保することができ、優れた薬理活性を得る事ができることを見出して本発明を完成した。

【0007】

更に、本発明の目的は、新規な縮合複素環化合物の塩酸塩を有効成分として含有する高血糖症、耐糖能不全、糖尿病合併症、高脂血症等の予防薬及び／又は治療薬、及び上記疾病以外の、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群等のようなインスリン抵抗性に起因する疾病の予防薬及び／又は治療薬を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明の縮合複素環化合物の塩酸塩は、5-[4-(6-メトキシ-1-メチ



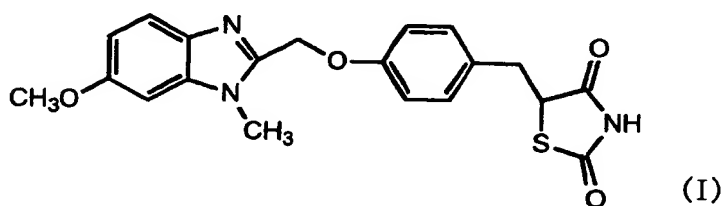
ル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンの塩酸塩 (以下「化合物A」という。) である。

【0009】

本発明の化合物Aのフリー体である5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン (以下「化合物B」という。) は、下記構造式 (I)

【0010】

【化1】



を有する。

【0011】

本発明の「医薬」、「高血糖症予防薬及び／又は治療薬」、「耐糖能不全予防薬及び／又は治療薬」、「糖尿病合併症の予防薬及び／又は治療薬」、「高脂血症予防薬及び／又は治療薬」、「妊娠糖尿病予防薬及び／又は治療薬」、「多嚢胞卵巣症候群予防薬及び／又は治療薬」、「インスリン抵抗性に起因する疾病の予防薬及び／又は治療薬」は、上記に記載の化合物Aを有効成分として含有する。

【0012】

なお、前記化合物Aは、種々の異性体を有する。例えばチアゾリジン環の5位炭素の不斉に由来する光学異性体が存在する。前記構造式 (I) においては、これら不斉炭素原子に基づく立体異性体及びこれら異性体の等量及び非等量混合物がすべて単一の式で示されている。従って、本発明においてはこれらの異性体及びこれらの異性体の混合物をもすべて含むものである。

【0013】

更に、前記化合物Aは、大気中に放置したり、又は再結晶をすることにより、



水分や再結晶溶媒を吸収し溶媒和物となる場合があるが、そのような溶媒和物も本発明に包含される。

【0014】

【発明の実施の形態】

本発明の化合物Aは、まず、化合物Bを後述する実施例(1)に従って合成し、それを公知の方法に準じて塩酸塩にすることにより製造することができる。

【0015】

本発明の化合物Aは高血糖症、耐糖能不全状態、糖尿病合併症、高脂血症、及び妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群等のようなインスリン抵抗性に起因する疾病等を改善し、また、高血糖症、耐糖能不全、糖尿病合併症等の予防薬及び／又は治療薬、及び上記疾病以外の、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群等のようなインスリン抵抗性に起因する疾病の予防薬及び／又は治療薬として有用である。

【0016】

本発明の化合物Aの投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤もしくはシロップ剤等による経口投与、又は注射剤、座剤もしくは点眼剤等による非経口投与をあげることができる。これらの製剤は賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0017】

ここに、賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；などの有機系賦形剤；及び軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸カルシウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩；などの無機系賦形剤をあげることができる。



【0018】

滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイゾルのようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DL-ロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体などをあげることができる。

【0019】

結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物をあげることができる。

【0020】

崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類をあげることができる。

【0021】

安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェエノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸をあげることができる。

【0022】

矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等をあげることができる。

【0023】

本発明の化合物Aを有する化合物の塩酸塩の使用量は症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば経口投与の場合には、成人に対して1日あたり、下限として0.01mg（好ましくは0.1mg）、上限として、2000mg（好ましくは500mg、より好ましくは100mg）を1回又は数回に分けて、症







出 願 人 履 歴 情 報

識別番号                    [000001856]

1. 変更年月日            1990年   8月15日

  [変更理由]            新規登録

    住 所            東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

    氏 名            三共株式会社



認定・付加情報

特許出願の番号	平成 1 1 年 特許願 第 1 4 3 5 1 3 号
受付番号	5 9 9 0 0 4 8 7 0 2 3
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 1 年 5 月 2 6 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年 5月24日
-------	-------------



4

5



6

7

8

【書類名】 要約書

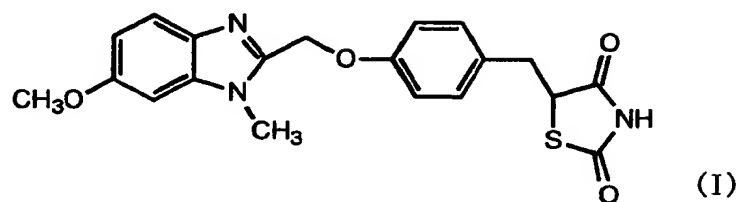
【要約】

【課題】 優れた血糖低下作用等を有する化合物の提供。

【解決手段】

構造式 (I)

【化 1】



を有する化合物 (5 - [4 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン) の塩酸塩。

【選択図】 なし。



製) 0.5 g を振動ミルを用いて 30 分間混合粉碎すると、散剤が得られる。

#### 製剤例 2. カプセル剤

化合物 A 20 g 及びポリビニルピロリドン 20 g をアセトン 100 g 及びエタノール 100 g の混合溶剤に溶解し、流動層造粒機を用いてクロスカルメロースナトリウム 200 g に混合液を噴霧すると顆粒が得られる。この顆粒 10 g にヒドロキシプロピルメチルセルロース (商品名、TC-5E; 信越化学工業 (株) 製) 0.1 g 及び乳糖 1.9 g を混合する。次いで、ゼラチンカプセルにこの混合物のうちの 0.24 g を充填すると、カプセル剤が得られる。該カプセル剤は 1 カプセルあたり 0.1 g の化合物 A を含有する。

#### 製剤例 3. 錠剤

化合物 A 1 g 及びポリビニルピロリドン 1 g をアセトン 5 g 及びエタノール 5 g の混合溶剤に溶解し、次いでロータリーエバポレーターを用いて減圧下で有機溶剤を留去する。こうして得られる固形物を粉碎すると細粒が得られる。この細粒 1 g に結晶セルロース 0.25 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 0.25 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (商品名、TC-5E; 信越化学工業 (株) 製) 0.05 g、乳糖 0.18 g 及びステアリン酸マグネシウム 0.2 g を混合した後、錠剤機を用いて打錠すると、錠剤が得られる。

### 【0032】

#### 【発明の効果】

本発明の化合物である 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩は優れた血糖低下作用を示す。

### 【0033】

従って、本発明の化合物は血糖低下剤として有用である。





血糖値の測定は常法に従って行なった。即ち、ラットの尾先端部（約 1 mm）を切断し、ヘパリンによって抗凝固処理したヘマトクリット管にて採血した血液を遠心分離し、得られた血漿をグルコローダー F（A&T）にて測定した。

本発明の化合物である化合物 A、無投与群、及び化合物 B の血糖低下作用試験の結果は表 1 に示す通りであった。

【 0 0 2 9 】

なお、表 1 中の値は、すべて 6 匹の自然発症糖尿病ラット（ZDF/Gmi-fa/fa）を用いた試験結果値の平均値である。

【 0 0 3 0 】

【表 1】

	血糖値 (mg/dl)			
	0hr	3days	7days	14days
無投与群	456	495	576	590
化合物 B	456	379	409	535
化合物 A	456	228	206	207

表 1 の結果から、本発明の化合物である化合物 A は、そのフリー体であるところの化合物 B よりも優れた血糖低下作用を示した。

【 0 0 3 1 】

また、無投与群の血糖値は、時間の経過とともに逆に上昇した。

### 製剤例

本発明の化合物 A を有効成分として含有する製剤は、例えば次の方法により製造することができる。

#### 製剤例 1. 散剤

本発明の化合物である化合物 A 4 g、ポリビニルピロリドン 10 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（商品名、TC-5E；信越化学工業（株）



フィー；5%エタノール-塩化メチレン溶液)を有する目的化合物 20.1gを得た。

(2) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩(化合物A)

(1)で得た5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物B) 10.6g及び4規定塩酸-1,4-ジオキサン 100mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、酢酸エチルを加え、析出した成績体を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、融点275-277℃を有する目的化合物 11.0gを得た。

【0025】

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm:

重ジメチルホルムアミド中、内部標準にTMS(テトラメチルシラン)を使用して測定した $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル(400MHz)は次の通りである。

【0026】

3.11 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}$ 及び $9\text{Hz}$ ), 3.34 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}$ 及び $4\text{Hz}$ ),  
3.89 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.91 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}$ 及び $4\text{Hz}$ ),  
5.64 (2H, s), 7.14 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )  
7.25 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $9\text{Hz}$ ),  
12.04 (1H, s,  $\text{D}_2\text{O}$ 添加により消失)。

## 試験方法

自然発症糖尿病ラット(ZDF/Gmi-fa/fa)の8乃至10週齢の雄を使用した。

【0027】

試験化合物は0.5% CMC液に懸濁し、0.33mg/ml/kgの用量で2週間連続強制経口投与した。

【0028】



状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して1日当たり、下限として0.001mg（好ましくは0.01mg）、上限として、500mg（好ましくは50mg）を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

【0024】

【実施例】

次に実施例を挙げて、本発明を詳細に説明する。

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩

(1) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン（化合物B）

5-メトキシ-N-メチル-1,2-フェニレンジアミン（特開平9-295970号の参考例9参照） 21.8g、5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン（特開平9-295970号の参考例21参照） 63.4g、1,4-ジオキサン 250mlおよび濃塩酸 750mlの混合液を60時間、加熱還流した。反応混合物を氷冷した後、析出物をろ取した。この析出物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 800mlを加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ取して、N,N-ジメチルホルムアミド 1000mlおよびメタノール 200mlの混合液に溶解し、更に活性炭を加えて脱色した。活性炭をろ去した後、溶剤を約50mlまで濃縮した。これにジエチルエーテル 750mlを加えて室温で2日間放置した後、析出物をろ取すると、融点267℃-271℃、R<sub>f</sub>値=0.68（シリカゲル薄層クロマトグラ